

Abstracts

Firmenseminar 2

„Barrierereparatur und Wundheilung – eine bewährte Substanz aus neuer Perspektive“



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitz:
Prof. Dr. Hans Merk

*Mit freundlicher Unterstützung der Firma
Bayer Vital GmbH, Leverkusen*

FS2: Barrierereparatur und Wundheilung – eine bewährte Substanz aus neuer Perspektive

Barrierereparatur und Wundheilung – Einfluss der Lokalthherapie

*Prof. Dr. med. Dr. Erhardt Proksch,
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel*

Eine Störung der Permeabilitätsbarriere liegt bei einer Verletzung der Haut und bei verschiedenen Hauterkrankungen, irritativ-toxischem und allergischem Kontaktekzem, trockenener Haut/ Exsikkationsekzem, atopischem Ekzem, seborrhoischem Ekzem, Ichthyosen und Psoriasis vor. Bei gestörter Barriere kommt es zu einem erhöhten Wasserverlust von innen nach außen und zu einer trockenen Haut. Von außen nach innen kann es zum Eindringen von schädlichen Substanzen aus der Umwelt, insbesondere Bakterien, Viren und Pilzen, kommen. Bei einer Wunde ist die Hautbarriere maximal gestört und die Gefahr einer Infektion groß. Die Wundheilung dient dazu, den Gewebsdefekt so rasch wie möglich zu beseitigen und die Barriere wieder aufzubauen. Dies erfordert eine ganze Reihe von biologischen Vorgängen, unter anderem eine vermehrte Zellproliferation von Fibroblasten und Keratinozyten. Zum Schluss der Wundheilung kommt es zu Umbauvorgängen, zu einer Verminderung der Proliferation, zur Induktion der Differenzierung und zur Wiederherstellung der Barriere.

Zur Regulation der Proliferation und der Differenzierung sind Wachstumsfaktoren und Zytokine im Rahmen eines Entzündungsprozesses von Bedeutung. Die Zellregeneration ist weiterhin abhängig von Nährstoffen und Vitaminen, die über den Blutkreislauf in die Wunde gelangen. Ein Ziel der Wundheilungsforschung ist es, den Heilungsprozess durch Zugabe pharmakologischer Substanzen zu beschleunigen.

Eine Substanz, die sich zur Förderung der Wundheilung seit Jahren bewährt hat, ist Dexpanthenol. Dexpanthenol-haltige Salben werden vielfach zur Behandlung von oberflächlichen Wunden nach Verletzung, zum Beispiel Schürfwunde, eingesetzt. In Schaumsprays wird die Substanz zur Behandlung von erstgradigen Verbrennungen verwendet. Dexpanthenol wird in der Haut zu Pantothenensäure umgebaut. Pantothenensäure, ein Vitamin B-Präparat und ein Teil des Coenzym A, ist von Bedeutung für verschiedene Stoffwechselvorgänge in der Haut, insbesondere auch für die Lipidsynthese in der Zellmembran und der Permeabilitätsbarriere der Haut. In Zellkultur wurde gezeigt, dass Dexpanthenol die Proliferation von Fibroblasten und Keratinozyten stimulieren kann. In einer In-vivo-Studie an Probanden wurde gezeigt, dass der topische Gebrauch von Dexpanthenol nach oberflächlicher Verletzung der Haut zu einer signifikanten Verbesserung des Stratum corneum-Wassergehaltes führt und die Barrierereparatur beschleunigt. Dexpanthenol ist auch an der Induktion der Differenzierung und der Ausbildung einer Barriere beteiligt und besitzt zudem antiinflammatorische Eigenschaften. Ein gewisses Maß an Entzündung ist für die Wundheilung nötig, es darf jedoch nicht zu einer überschießenden Entzündung kommen, da dies die Wundheilung verzögert. Zur Förderung der Wundheilung allgemein werden weiterhin



semi-okklusive Folien benutzt. Wir konnten in einer Studie zeigen, dass diese Folien zu einer geordneten Wundheilung beitragen und eine überschießende Narbenbildung vermieden wird. Eine ähnliche Rolle haben auch Salben, die wie Folien eine semi-okklusive Wirkung ausüben. Daher ist die Einarbeitung des Wirkstoffes Dexpanthenol in eine Salbengrundlage zur Wundbehandlung sehr sinnvoll.

Zusammengefasst kann die Lokalthherapie mit lipidhaltigen Salben unter Zusatz von Dexpanthenol die Wundheilung und die Barrierereparatur signifikant beschleunigen.



FS2: Barrierereparatur und Wundheilung – eine bewährte Substanz aus neuer Perspektive

Einfluss von Ca-Pantothenat und Dexpanthenol auf die Genexpression in Wundheilungsprozessen in vitro und in vivo

*Prof. Dr. med. Jens Malte Baron,
Hautklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH, Aachen*

Die topische Applikation von Pantothenat wird häufig in der klinischen Praxis zur Verbesserung der Wundheilung eingesetzt. In Studien konnte ein positiver Effekt von Pantothenat auf die Migration und Proliferation von kultivierten Fibroblasten gezeigt werden. Allerdings waren die für diesen stimulatorischen Einfluss zugrunde liegenden molekularen Mechanismen weitgehend unbekannt. Deshalb wurden die molekularen Effekte von Pantothenat auf die dermalen Fibroblasten zunächst in vitro und anschließend im Rahmen einer klinischen Studie in vivo untersucht.

In vitro:

Zunächst wurden standardisierte Proliferations- sowie Scratch-Tests mit primären dermalen Fibroblasten durchgeführt. Mit den in diesen Untersuchungen definierten Versuchsbedingungen wurde anschließend die Genexpression in dermalen Fibroblasten mit und ohne Behandlung mit Pantothenat mittels Mikroarrayanalyse untersucht.

In vivo:

In der randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudie wurden bei neun gesunden Probanden je zwei Läsionen (4-mm-Punchbiopsien) induziert. Die Wunden wurden doppelt verblindet alle 12 Stunden topisch entweder mit 5%iger Dexpanthenolsalbe (Bepanthen Wund- und Heilsalbe) oder Placebo behandelt. Nach 24 (Gruppe I), 72 (Gruppe II) oder 144 Stunden (Gruppe III) wurden 8-mm-Punchbiopsien entnommen, die RNA extrahiert und mithilfe eines Genchip-Arrays (Affymetrix Gene Chip®) die Genexpression in der gesamten Hautprobe analysiert. Die Arrayergebnisse wurden jeweils durch real-time PCR, Immunoblot oder Immunhistologie bestätigt. In den In-vitro-Untersuchungen zeigte sich ein stimulatorischer Einfluss von Pantothenat (20µg/ml) auf die Proliferation der dermalen Fibroblasten von 3 unterschiedlichen Spendern. Die GeneChip® Human Exon 1.0 ST Array Analyse zeigte die signifikante Regulation der Expression verschiedener Gene, unter anderem IL-6, IL-8, Id1, HMOX-1, HspB7, CYP1B1 und MARCH-II. Die Regulation dieser Gene konnte in unabhängigen Experimenten mittels quantitativer real-time PCR bestätigt werden. Die Induktion der Expression der Hämoxygenase-1 (HMOX-1) durch Pantothenol und Pantothenat in dermalen Zellen konnte auf der Proteinebene durch Immunblots bestätigt werden. Funktionelle Studien zeigten eine verstärkte Reduktion der Bildung von freien Radikalen durch Pantothenol.



In der klinischen Studie zeigten sich zu jedem Analysezeitpunkt ebenfalls signifikante Effekte der Dexpanthenolsalbe auf die Genregulation im Vergleich zur Applikation des Placebos. In Gruppe I wurden 28, in Gruppe II 95, in Gruppe III 63 Gene signifikant reguliert. Das Expressionsmuster der Gruppe II mit einer gesteigerten Expression von CYP1B1, CCL18, CCR1, CXCL1, IL-1 β und IL-6 konnten bei einem Patienten aus Gruppe II auch mittels quantitativer real-time PCR-Analysen bestätigt werden. In Hautproben dexpanthenolbehandelter Versuchspersonen der Gruppe III zeigte sich eine Herunterregulation des S100A7-Gens (Psoriasin), die mit einer immunhistochemischen Färbung bestätigt werden konnte. Außerdem konnte bei Dexpanthenol im Vergleich zur Placeboapplikation eine Hochregulation verschiedener keratinassoziierter Gene (z.B. KRTAP4-12) in Hautproben der Gruppe I und Gruppe III detektiert werden.

Zusammenfassend wurden in den In-vitro-Untersuchungen erstmals Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen, die der proliferationsfördernden Wirkung von Pantothenat auf dermale Fibroblasten zugrunde liegen, gewonnen. Die Ergebnisse konnten dann in einer anschließenden In-vivo-Studie bestätigt werden. Hier zeigte sich ebenfalls eine Modulation der Expression von Genen, die bei Wundheilungsprozessen von Bedeutung sind.

